

Т.А. Каневская¹, С.П. Яцык¹, О.Б. Безлепкина²

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Гормональный статус и маркеры аутоиммунного нарушения сперматогенеза у подростков, перенесших хирургическое лечение по поводу варикоцеле

Контактная информация:

Каневская Татьяна Анатольевна, аспирант отделения уроандрологии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-06-54

Статья поступила: 08.02.2010 г., принята к печати: 26.07.2010 г.

92

Варикоцеле является самой распространенной андрологической патологией. Среди причин бесплодия у мужчин варикоцеле занимает первое место. В статье представлены стадии сперматогенеза, контролирующие его гормоны и биологически активные вещества, исследованные у подростков, перенесших оперативное лечение по поводу левостороннего варикоцеле. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости и безопасности своевременного хирургического вмешательства (при наличии показаний) с целью коррекции варикоцеле для функции сперматогенеза.

Ключевые слова: варикоцеле, антиспермальные антитела, ингибин В.

Болезни органов репродуктивной сферы у мальчиков являются одной из причин оперативного лечения в подростковом возрасте. Согласно данным ведущих российских урологов-андрологов, с каждым годом увеличивается количество мальчиков, перенесших оперативные вмешательства на органах репродуктивной сферы (А.Б. Окулов, И.В. Казанская, 2002; С.П. Яцык, 2008). Некоторые авторы связывают бесплодие у мужчин в 12–30% случаев с перенесенными в детстве оперативными вмешательствами [1, 2]. Основными причинами мужского бесплодия являются: варикоцеле (20–25%), крипторхизм, монорхизм, анорхизм, иммунное бесплодие, обусловленное наличием высокого титра антиспермальных антител, эндокринные заболевания, травмы мошонки (G. Colpi, 2006; Т.И. Устинкина, 1990). Таким образом, актуальность раннего выявления, диагностики и профилактики заболеваний органов репродуктивной сферы не вызывает сомнений, а маль-

чики и юноши, перенесшие оперативные вмешательства по поводу андрологической патологии нуждаются в тщательном наблюдении [3].

В последние два десятилетия проводятся исследования по выявлению наиболее информативных маркеров сперматогенеза. Одним из таких маркеров является ингибин В [4, 5].

Гистологической основой для образования сперматозоидов является так называемый герминативный или сперматогенный эпителий семенных канальцев яичек. Половые клетки разных этапов развития располагаются в стенке семенного канальца концентрическими слоями, при этом более зрелые — ближе к просвету. Половые клетки, за исключением сперматогоний, не имеют прямого контакта с базальной мембраной канальцев, их питание и обмен осуществляется через цитоплазму клеток Сертоли. Между боковыми поверхностями соседних клеток Сертоли образуются плотные замыкающие зоны,

Т.А. Kanevskaya¹, S.P. Yatsyk¹, O.B. Bezlepkin²

¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² FSE Endocrinologic Research Centre of Russian Medical Technologies, Moscow

Hormonal status and markers of autoimmune spermatogenesis disorders in adolescents who have undergone varicocele surgery

Varicocele is the most common andrological pathology. Varicocele is no. 1 cause of sterility in men. The article illustrates the stages of spermatogenesis that control its hormones and biologically active substances studied in adolescents who have undergone operations for a left-side varicocele. The results obtained indicate the need for and safety of a timely surgery (if there are indications for it) in order to correct varicocele for improved spermatogenic function.

Key words: varicocele, antisperm antibodies, inhibin B.



ответственные за осуществление гематотестикулярного барьера. Зоны клеточных контактов обуславливают разделение сперматогенного эпителия на два компартмента, или отсека, — базальный, в котором расположены сперматогонии и прелептогенные сперматоциты, и околополостной, где находятся более поздние генерации половых клеток. В ходе сперматогенеза происходит перемещение сперматоцитов из базального отсека в околополостной, причем без нарушения целостности барьера. Функционально клетки Сертоли занимают ключевую позицию в межклеточных контактах сперматогенного эпителия и во взаимодействии между сперматогенными клетками и внеканальцевыми компонентами, потому и получили название «нянек».

Координация и регуляция сперматогенеза осуществляется при постоянном взаимодействии гипоталамуса с гипофизом и яичками, которые образуют сложную систему с длинными, короткими и ультракороткими прямыми и обратными связями [5].

Основной клеткой-мишенью для лютеинизирующего гормона (ЛГ) является клетка Лейдига, синтезирующая тестостерон, для фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) — клетка Сертоли. Сперматогенная функция гонад обеспечивается тесным взаимодействием клеток Сертоли семенных канальцев с интерстициальными клетками Лейдига. ФСГ вызывает увеличение яичек и стимуляцию сперматогенной активности.

ФСГ является основным тропным гормоном функционирования клеток Сертоли и индукции сперматогенеза. Рецепторы ФСГ расположены на клетках Сертоли и сперматогониях.

Ингибин В секретируется клетками Сертоли, является блокатором синтеза фолликулостимулирующего гормона в гипофизе. Влияние ингибина В на секрецию ФСГ является предпочтительным и дозозависимым обратным отрицательным воздействием. Ингибин В продуцируется с первых дней жизни: в течение первых 2-х лет отмечается прямая зависимость между ингибином В и лютеинизирующим и фолликулостимулирующим гормонами, тестостероном [6, 7].

В период полового созревания у мальчиков концентрация ингибина В постепенно нарастает и достигает пика на стадии Tanner III, на стадиях Tanner IV–V происходит снижение концентрации ингибина В, что соответствует его уровням у взрослого мужчины.

В подростковом возрасте на стадии полового развития IV–V по Tanner, а также у взрослых мужчин отмечается положительная связь между уровнем тестостерона, объемом яичек и уровнем ингибина В, и отрицательная корреляция — с уровнем фолликулостимулирующего гормона [4, 7].

Ингибин В предлагается использовать как маркер присутствия тестикулярной ткани у мальчиков с синдромом непальпируемых яичек. У взрослых пациентов с варикоцеле ряд авторов предлагает использовать ингибин В маркером состояния сперматогенеза [8].

Варикоцеле — варикозное расширение вен семенного канатика, наиболее распространенная андрологическая патология, встречающаяся в подростковом возрасте.

Причина варикоцеле — нарушение оттока крови на пути к левой почечной вене. Это приводит к нарушению микроциркуляции яичка, что в свою очередь обуславливает структурные нарушения паренхимы яичка, в том числе поражение сперматогенного эпителия. В большинстве случаев встречается левостороннее варикоцеле — более

чем в 90%, в остальных случаях — правостороннее или двустороннее.

Выделяют 3 степени варикоцеле:

- I степень — варикоцеле выявляется по данным ультразвукового обследования, объем и консистенция яичек не изменены;
- II степень — пальпируются расширенные вены мошонки на фоне пробы Вальсальвы (при натуживании) в положении лежа и стоя;
- III степень — левая половина мошонки увеличена, видны расширенные и измененные вены гроздьвидного сплетения, пациенты жалуются на тянущие боли в мошонке [9].

Оперативное лечение при варикоцеле направлено на восстановление кровотока в яичках, устранение венозного застоя. Наиболее часто выполняется операция Иванисевича. Данный метод заключается в перевязке тестикулярной вены на протяжении.

Учитывая высокую распространенность варикоцеле и неблагоприятный прогноз при несвоевременном или неадекватном лечении (бесплодие), целью нашего исследования стало изучение гормонального и иммунного статуса мальчиков пубертатного периода, перенесших оперативные вмешательства на органах репродуктивной сферы. Было обследовано 75 подростков с левосторонним варикоцеле III степени. Средний возраст пациентов на момент первого обращения составил $14,5 \pm 1,67$ лет. В основную группу ($n = 75$) вошли мальчики от 12 до 18 лет с варикоцеле. Средний возраст на момент первичного обследования составил $14,5 \pm 1,67$ лет. Всем пациентам данной группы в течение 1–2 месяцев после обращения проводилось оперативное лечение в отделении уроандрологии Научного центра здоровья детей РАМН с октября 2007 по апрель 2010 года.

Диагноз варикоцеле у пациентов в подавляющем большинстве случаев был выставлен во время профилактических осмотров в школе (80%), в 15% случаев подростки предъявляли жалобы на тянущие боли в мошонке, увеличение ее левой половины, у 5% детей варикоцеле диагностировалось при обращении по другим причинам.

Всем пациентам проводилось обследование: клинический осмотр, оценка полового развития по Tanner (степень лобкового оволосения, развитие наружных половых органов, размер яичек), ультразвуковое исследование яичек до проведения оперативного лечения и через 1 и 6 месяцев.

У пациентов старше 14 лет, оперированных по поводу варикоцеле, со стадией полового развития по Tanner IV–V ($n = 34$), мы исследовали уровень тестостерона, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, глобулина, связывающего половые гормоны, ингибина В, антиспермальные антитела* в сыворотке крови. Контрольное обследование проводилось через 1 ($n = 34$) и 6 месяцев ($n = 34$) после операции.

В подавляющем большинстве случаев выполнялась операция Иванисевича ($n = 74$), 1 пациенту — операция Паломо. Метод Иванисевича заключается в перевязке тестикулярной вены на протяжении.

Группу сравнения составили 22 здоровых подростка в возрасте от 14 до 18 лет, средний возраст $14,9 \pm 1,6$ лет со стадией развития по Tanner IV ($n = 12$), и Tanner V ($n = 10$).

Анализ результатов ультразвукового исследования мошонки показал достоверное снижение объема яичек в основной группе пациентов по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$), снижение индекса резистентности ($p < 0,05$).

* Антиспермальные антитела — антитела к антигенам сперматозоидов, определяются как в сыворотке крови, так и в семенной жидкости. Основными причинами появления антиспермальных антител являются: травмы мошонки, варикоцеле, онкологические заболевания половой сферы, непроходимость семявыносящих путей, крипторхизм, хирургические операции.





Среди пациентов с варикоцеле выявлено 10 человек (13%) со значительным снижением объема левого яичка по отношению к правому ($> 20\%$). Через 6 месяцев после оперативного лечения мы наблюдали увеличение объема яичек в данной группе, однако индекс резистентности оставался сниженным.

В послеоперационном периоде отмечалось повышение индекса резистентности в сравнении с показателями до операции ($p < 0,05$), что свидетельствует о восстановлении кровотока в яичках в послеоперационном периоде; обнаружено также увеличение объема яичек через 6 месяцев.

Уровень антиспермальных антител в сыворотке крови у пациентов основной группы до проведения оперативного лечения достоверно не отличался от группы сравнения ($p > 0,05$). В послеоперационном периоде нами не получено статистически значимого повышения уровня антиспермальных антител. Отсутствие повышения уровня антиспермальных антител свидетельствует о том, что оперативное вмешательство не является фактором, способствующим повышению их уровня, и как следствие, развитию аутоиммунного бесплодия.

Сравнивая значения тестостерона у пациентов со стадией полового развития по Tanner IV (до и после операции) и лиц группы сравнения, нами получено достоверное снижение уровня тестостерона в этой группе до проведения оперативного лечения. В послеоперационном периоде отмечалось повышение уровня данного показателя.

В группе пациентов со стадией полового развития по Tanner V мы не получили достоверных различий между основной группой и группой сравнения до оперативного лечения. Однако через 1 месяц в послеоперационном периоде было отмечено повышение уровня тестостерона ($p < 0,05$). Это можно объяснить как улучшением кровотока в яичках, так и протекающим процессом полового созревания.

Уровень глобулина, связывающего половые гормоны, в группе сравнения был достоверно ниже, чем в основной группе до проведения оперативного лечения ($p < 0,05$). Через 6 месяцев после лечения мы не получили различий с группой сравнения ($p > 0,5$), что свидетельствует о повышении тестостерона и его влиянии на уровень глобулина по принципу обратной связи.

Сравнивая значения фолликулостимулирующего гормона у пациентов основной группы со стадией полового развития по Tanner IV (до и после операции) и лиц группы сравнения, нами получено статистически достоверное снижение уровня ФСГ через 6 месяцев в сравнении с ранним послеоперационным периодом: $p = 0,04$. Снижение уровня фолликулостимулирующего гормона через 6 месяцев после лечения возможно связано с повышением в этом периоде уровня ингибина В и его подавляющим действием на секрецию тропного гормона.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воронюк Г.М., Бычков В.А., Кирпатовский И.Д. и др. Острые заболевания органов катанестического наблюдения // Педиатрия. — 2008; 87 (1): 90–94.
2. Лельчук С.А., Щербавская Э.А., Гельцер Б.И. Оперативное лечение заболеваний органов мошонки у детей как причина нарушения репродуктивной функции // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2009; 1: 56–61.
3. Окулов А.Б., Негмаджанов Б.Б. Хирургические болезни репродуктивной системы и секстрансформационные операции. Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2000. — 304 с.
4. De Kretser D.M., Mc Farlane J.R. Inhibin in the male // Journal of Andrology. — 1996; 17: 3.
5. Устинкина Т.И. Этиологическая и патогенетическая структура бесплодия в семье. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Л., 1990.

Сравнивая уровень ингибина В до оперативного лечения в группе со стадией полового развития по Tanner IV с группой сравнения, мы не получили достоверной разницы. Однако через 6 месяцев было зафиксировано статистически значимое повышение уровня ингибина В ($p = 0,02$).

Через 6 месяцев после операции нами выявлена прямая корреляция между уровнем ингибина В и объемом яичек, а также обратная — между уровнем ингибина В и уровнем фолликулостимулирующего гормона.

Повышение уровня ингибина В в динамике и прямая корреляция с объемом яичек позволяют использовать его как маркер состояния клеток Сертоли и возможный показатель нарушения сперматогенеза у пациентов с варикоцеле.

Оценивая уровень лютеинизирующего гормона, мы не получили статистически значимых различий между группой сравнения и основной группой как до проведения оперативного лечения, так и в послеоперационном периоде, что свидетельствует о функциональном состоянии гипоталамо-гипофизарной системы и активном процессе полового созревания.

Повышение уровня тестостерона, уровня ингибина В через 6 месяцев после оперативного лечения у пациентов с варикоцеле свидетельствует об отсутствии негативного влияния хирургической коррекции андрологической патологии на гормональные показатели формирования половой функции у подростков.

Отсутствие повышения титра антиспермальных антител как до проведения оперативного вмешательства, так и через 1 и 6 месяцев после оперативного лечения, исключает роль хирургического вмешательства как промотора возникновения аутоиммунных процессов, ведущих к бесплодию.

Таким образом, подросткам с I и II стадией варикоцеле рекомендуется динамическое наблюдение уроandroлога и эндокринолога, проведение УЗИ мошонки 1 раз в 6 месяцев, исследование уровня тестостерона, ингибина В, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов для определения тактики лечения данных пациентов.

Пациентам с варикоцеле, имеющим маленькие размеры яичек, снижение индекса резистентности, низкие уровни тестостерона и ингибина В необходимо проводить оперативное лечение.

В послеоперационном периоде подросткам, перенесшим оперативные вмешательства на органах репродуктивной сферы, рекомендуется динамическое наблюдение уроandroлога и эндокринолога. Необходимо оценивать размеры яичек в динамике, определить восстановление кровотока в послеоперационном периоде, уровень половых гормонов. По достижении совершеннолетия желательно проведение спермограммы, а в возрасте старше 18 лет — наблюдение у андролога.

6. Chada M., Prusa R., Bronsky J. et al. Inhibin B, Follicle stimulating Hormone and Testosterone during childhood and puberty in males: changes in serum concentrations in relation to age and stage of puberty // Physiological Research. — 2003; 52: 45–51.
7. Radicioni A.F., Anzuni A., De Marco E. et al. Changes in serum inhibin B during normal male puberty // European Journal of Endocrinology. — 2005; 152: 403–409.
8. Fideleff H., Boquete H., Suarez M. et al. Controversies in the evolution of paediatric — adolescent varicocele: clinical, biochemical and histological studies // European Journal of Endocrinology. — 2000; 143: 775–781.
9. Хирургические болезни детского возраста / под ред. А.И. Ленюшкина. — М.: Династия, 2006. — 584 с.

